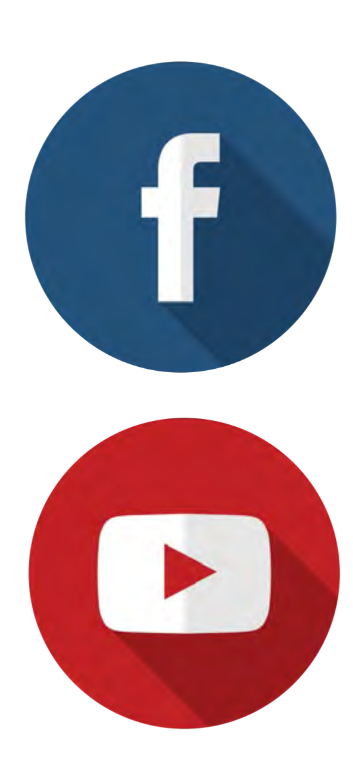
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







SCLEROSE EN PLAQUES
SEP

INTRODUCTION

- SEP: maladie chronique, inflammatoire et neuro dégénérative du SNC

- Causes exactes de cette maladie neurologique sont encore inconnue

- SEP: première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune

EPIDEMIOLOGIE

- Nombreuses études ont montré l'existence d'un gradient de distribution Nord-Sud de la SEP
- Le risque est d'autant plus grand que l'on s'éloigne de l'Equateur
- On observe une forte prévalence de la maladie (>30 cas/10^5 habitants) dans les pays du nord de l'Europe et le nord des Etats-Unis

- Maghreb, est une zone de moyenne prévalence, affectant entre 5 et 30 000 patients.

- Cette variation de la répartition géographique trouve son explication dans l’association d’un facteur environnemental et d’une susceptibilité génétique

Anatomopathologie

Atteinte de la SB

- Plaques sont de *taille variable* (de quelques mm à plusieurs cm), *multiples, disséminées dans la* SB et, de façon élective:
- région périventriculaire et centre ovale des HC
- nerf optique
- tronc cérébral
- cervelet
- ME

- Si elles prédominent dans la SB, les plaques peuvent atteindre la SG

- **Microscopiquement**, la plaque passe par plusieurs phases :

- ***inflammatoire***: caractérisée par un infiltrat mononucléée, lympho-plasmocytaire, périvasculaire (veine le plus souvent)
- ***démyélinisation***: désintégration de la myéline phagocytée par les macrophages.
- ***rémyélinisation*** ± complète
- ou ***de cicatrisation***

Atteinte de la SG

- La souffrance axonale semble exister dès le début de la maladie, d'abord d'une façon infraclinique, puis en s'exprimant par un handicap permanen

Fait évocateur: coexistence de plaques d'âges différents (***dissémination dans le temps***) disséminées dans le SNC (***dissémination dans l'espace***)

* les plaques jeunes, actives, inflammatoires et à limites floues

* les plaques anciennes, inactives, démyélinisées et sclérosées à contours francs (plaques décrites par Charcot (1868) d'où le nom de la maladie)

Physiologique

- La démyélinisation perturbe la conduction nerveuse, expliquant les signes cliniques
- De nombreuses plaques sont situées dans des zones muettes et sont asymptomatiques
- Le respect de l'axone et la possibilité de remyélinisation déterminant la récupération clinique après une poussée
- Une atteinte axonale secondaire est possible après plusieurs poussées expliquant les séquelles entre les poussées

Etiologie

Nombreux facteurs sont incriminés

1. Virus

- Plusieurs virus: sans preuve formelle

- rougeole (Ac antirougeole plus élevés chez les patients atteints de SEP)
- *virus Epstein Bar:* EBV
- virus herpes humain 6
- les retrovirus…)

- Aujourd'hui, on sait que
- 100 % des personnes adultes atteintes de SEP ont déjà contracté une infection par EBV (contre 95,8 % des contrôles)
- le risque de SEP est majoré après une séroconversion EBV
- et que cette maladie est exceptionnelle chez les sujets EBV négatifs

2. Déficit en vitamine D

- Plusieurs travaux ont mis en évidence un lien entre la carence en vitamine D et un risque accru de développer une SEP ou de faire une nouvelle poussée
- L'ensoleillement et, par conséquent, des taux suffisants de vitamine D pourraient donc avoir un effet protecteur
- La vitamine D à une action sur **le système immunitaire** et **sur le génome**

3. Environnement

- Explique la différence de prévalence selon les zones géographique
- **Deux types de facteurs environnementaux établit: le taux de vitamine D et les infections**
- Ces facteurs interviennent durant les 15 premières années
  Les infections virales et rôle du soleil, au cours de l'enfance, peuvent agir comme élément protecteur du fait de leur impact sur l'activation précoce du système immunitaire
- Autres facteurs: obésité, tabac et stress

4. Auto-immunité

- *Spécifique* de la SB du SNC
- *Rôle de l'immunité humorale* : av synthèse intrathécale d'immunoglobulines
- *Rôle de l'immunité cellulaire*: avec infiltration lymphocytaire des plaques de démyélinisation (cellule T activées)
- Rôle des *cytokines inflammatoires* : interleukine2, l'interféron γ et le facteur de nécrose tumoraleα.
- Production *d'auto-anticorps antimyéline* (par les lymphocytes B)

5. Prédisposition génétique.

- Rares formes familiales
- Le risque est multiplié si un proche parent est atteint
- Rôle de certains groupes HLA, en particulier de classe II, HLA-DBR1*15 ou A*02

CLINIQUE

- Age de début habituel : 20-40 A (70%), moyen 30 A
- Prédominance féminine (60%)
- Clinique

- **Très variable** (selon la dissémination des plaques)
- Evolution marquée par **des poussées régressives** (*forme rémittente la plus fréquente*)
- **Atteinte des principales voies myélinisées du SNC** : pyramidale, sensitive, cérébelleuse et optique.

Principaux symptômes et signes

1- *Atteinte motrice (pyramidale et cérébelleuse*)

- Atteinte pyramidale est fréquente (80%)
- Intensité : de la simple gêne à la marche jusqu'à l'état grabataire
- Différents formes cliniques selon la topographie des lésions : paraparésie/paraplégie ou tétraparésie, hémiplégie et monoplégie sont plus rares
- Signes pyramidaux sans déficit moteur sont très fréquents au début (hyperréflexie, signe de babinski) et, le signe le plus précoce peut être l'abolition des RCA
- Spasticité peut être associée au déficit à des degrés variables

- Syndrome cérébelleux (70%), statique et cinétique avec souvent un tremblement intentionnel très invalidant

2- **Atteinte des voies sensitives**

- Troubles sensitifs subjectifs : fréquents et parfois caractéristiques

- paresthésies sont très variée, à type de picotement ou fourmillements, sensation de constriction…
- dysesthésie de contact
- *Signe de Lhermitte* est une sensation de décharge électrique brève, déclenché par la flexion du cou, descendant le long du dos et des membres inférieurs

= atteinte cordonale postérieure cervicale

- Troubles objectifs : plus discrets, prédominant sur l'atteinte de la sensibilité profonde (surtout la pallesthésie ou sensibilité aux vibrations du diapason)

3- **Atteinte du nerf optique**

- **Presque constante** , souvent infraclinique avec des PEV seuls altérés
- réalise NORB
- Prédominant sur les fibres myélinisées provenant de la macula

- se manifeste par :
- baisse brutale de AV : partielle ou totale
- unilatérale (**la SEP est la première cause de NORB unilatérale chez jeune)**
- accompagnée de douleurs orbitaires accentuées lors des mouvements oculaires
- Si incomplète : altération de la vision des couleur, scotome central
- FO normal au début. Secondairement apparaît une pâleur temporal.

- NORB *est réversible e*n quelques jours ou quelques semaines
- Elle peut récidiver du même coté ou du coté opposé
- Elle *peu rester longtemps isolée*

Atteinte du tronc cérébral

- **Troubles oculomoteurs** : diplopie fréquente, le plus souvent liée à une **OIN** par atteinte du faisceau longitudinal médian (ou BLP), reliant le noyau du VI au noyau du III controlatéral, permettant un bon contrôle de la latéralité du regard.
  Une **OIN bilatérale** est très évocatrice d'une SEP
- diplopie liée à l'atteinte des fibres intra-névraxiques du VI et du III est plus rare

- **Névralgie symptomatique du trijumeau**
- PFP: plaque protubérantielle sur le trajet intra-axiale des fibres du VII, parfois accompagnée d'un syndrome pyramidal controlatéral

- **Syndrome vestibulaire de type central** : disharmonieux, accès vertigineux, nystagmus

- **5-Troubles sphinctériens et sexuels**.

- Troubles sphinctériens, fréquents, quasi constants après 10 ans d'évolution

- Le plus souvent mictions impérieuses et pollakiurie ;
  dysurie avec mauvaise vidange vésicale, résidu
  post mictionnel
- Plus tardivement, syndrome de rétention urinaire, mictions par regorgement, un retentissement sur le haut appareil et des infections urinaires répétées

- Les troubles sexuels sont également fréquents (impuissance)

6-Troubles psychiques

- Tymiques ; dépression plus fréquente qu'une euphorie
- Troubles intellectuels portant sur l'attention, la mémorisation, fct exécutives, vitesse du traitement de l'information ; plus rarement une démence de type sous-cortical

7- **Autres signes**

- généraux ; asthénie très fréquente

- Manifestations paroxystiques :
- sensitives : signe de Lhermitte, névralgie du V
- motrices : crises toniques des membres et d'un hémicorps, brèves
- dysarthrie paroxystique

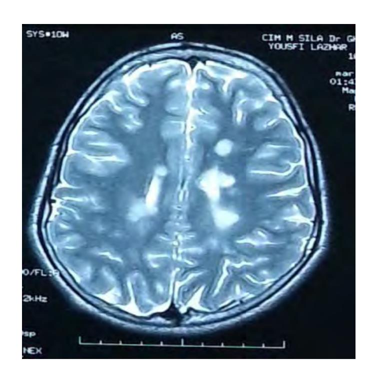
- **Signes importants** : aggravation clinique, voire apparition de nouvelles manifestations liées à un effort physique soutenu, à une forte chaleur ou à un bain chaud ou au cours d'un syndrome fébrile

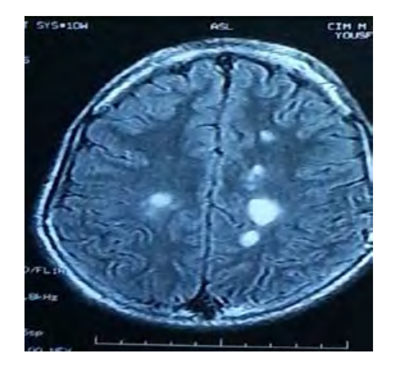
  Phénomène d'Uhthoff : hyperthermie altère les propriétés de la conduction nerveuse du SNC dues à la démyélinisation axonale (bloc de conduction)

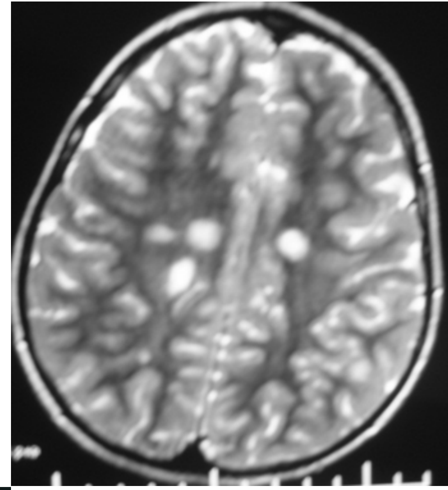
EXAMENS COMPLEMENTAIRES

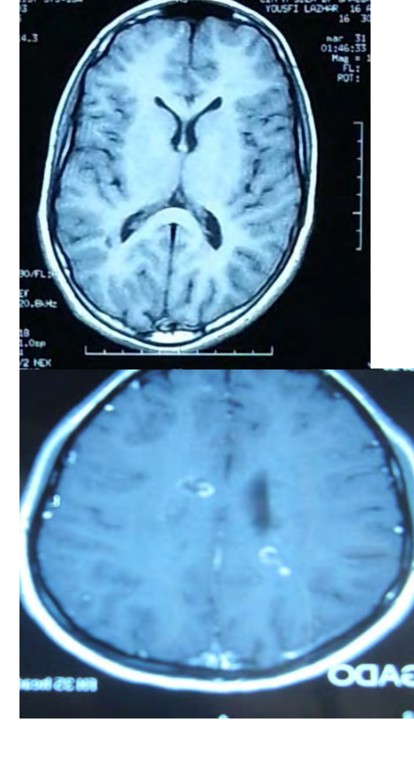
1. IRM cérébrale

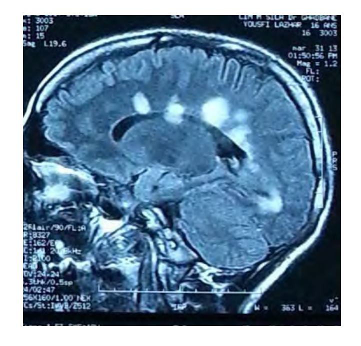
- C’est l’examen le plus sensible
- Les plaques sont en nombre plus élevé que ne le laisserai prévoir la clinique
- En sus-et sous-tentoriel et dans la moelle (dissémination dans l’espace)
- Dans la SB et surtout en périventriculaire
- En T1 : hyposignal et prenant le gadolinum en cas de jeunes plaques (< 3mois) reflétant une rupture de la barrière hemato-encephalique
- La prise de contraste est un marquer d’évolutivité de la maladie
- En T2 : hypersignal, isolées ou confluentes et ne s’accompagnant pas d’effet de masse
- ***En faveur d’une SEP le nombre ≥ 9, taille > 3mm***



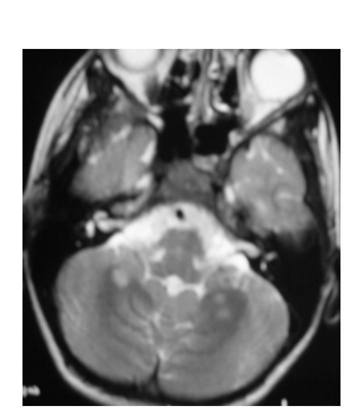


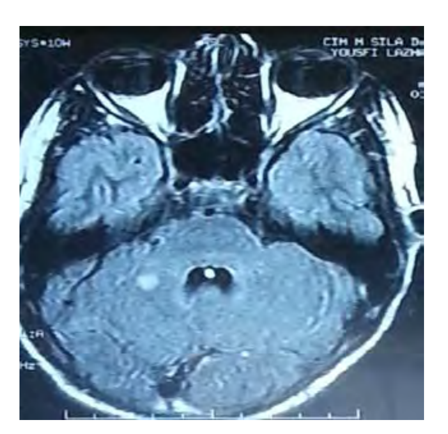


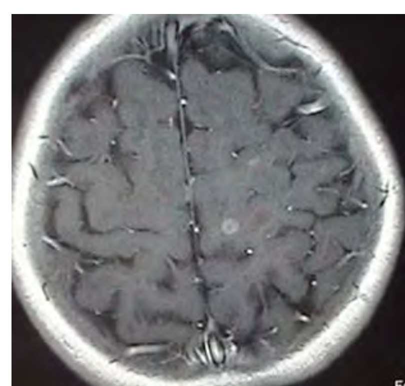












2. **Etude du LCR**

- Permet la recherche de 3 paramètres :
- bandes oligoclonales d'IgG, absente du sérum (en isoéléctrofoculation)
- augmentation de l'index d'IgG (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum>0,7) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG
- réaction lymphocytaire (<50 éléments/mm3)

- proteinorrachie est normale, ou légèrement augmentée (<1g/l)

- *LCR normal n'élimine pas le diagnostic de SEP*

3. **PEV**

- Mettent en évidence des lésions infracliniques voies optiques et montrent la multifocalité des lésions

4. Autres examens complémentaires

- Biologie standard est normale ; VS : normale, pas de syndrome inflammatoire

- Eliminer certains diagnostics différentiels
- sérologique : VIH, Lyme, TPHA-VDRL
- lactates, pyruvates : en cas de suspicion de mitochondriopathie

DIAGNOSTIC POSITIF

- *Pas de test diagnostique spécifique de la SEP. En effet, aucun signe clinique, biologique ou radiologique n'est pathognomonique de la SEP*

- Diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, chez un adulte jeune :
  - dissémination dans le temps (poussées antérieures, évolution par poussées, IRM : lésions d'âge différents (prise de contraste par les lésions récentes) ou apparition de nouvelles lésions sur une 2éme IRM réalisée à distance
  - dissémination dans l'espace : au moins 2 lésions distinctes du SNC, recherchée par l'interrogatoire et l'examen clinique ; les examens complémentaires (PEC et l'IRM+++)
  - anomalies évocatrices du LCR
  - absence d'autres causes, car la SEP est un **diagnostic d'élimination**

- **Ainsi, deux poussées cliniques ave 2 lésions anatomiques distinctes suffissent à confirmer le diagnostic**

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant les formes unifocales

1. NORB :

- compression (méningiome) ou un gliome du nerf optique
- causes toxiques : alcoolo-tabagique, médicaments
- maladie de Leber (atteinte bilatérale)

2. **Atteinte médullaire isolée** :

- compression médullaire
- angiome médullaire (pouvant évoluer par poussées)
- causes médicales :
  - sclérose combinée de la moelle (B12)
  - SLA
  - paraparésie spastique tropicale (HTLV1) ou héréditaire
  - adrenoleucodystrophie liée à l’X

3. **Devant une symptomatologie FCP** :

- tumeur de la FCP
- anomalie de la charnière cervico-occipitale (radios)
- une méningite tuberculeuse ou listérienne (PL)

Devant les formes multifocales

- *En cas d'atteinte multiple du SNC, il convient d'évoquer* :

1. Maladies systémique avec atteinte neurologique

- Vascularites: LED, PAN, APL
- Sarcoïdose
- Gougerot-Sjögren
- Behcet

2. **Causes infectieuses neurotropes** :
- VIH
- maladie de Lyme
- neurosyphilis

3. Autres maladies démyelinisantes :
- panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS):
- leuco-encephalite multifocale progressive (papovavirus sur terrain d'immunodépression)
- encéphalomyélite aigue disséminée (après infection virale ou une vaccination, évolution monophasique)

4. **Autres causes** : - lymphome avec atteinte multifocale SNC

EVOLUTION

- *Evolution de la maladie est imprévisible*
- 3 formes évolutives de SEP sont retenues

1. **Forme rémittente**: la plus fréquente (80%), caractérisée par des poussées et des remissions.

- La poussée est définie par l'apparition d'un nouveau signe ou l'aggravation d'un ancien signe préexistant, *en l'absence d'hyperthermie,* durant plus de 24 heures et survenant plus d'un mois de la dernière poussée

- La rémission est définie par une amélioration persistante des signes durant au moins un mois

2. **Forme secondairement progressive**: phase rémittente (après 10 ans d'évolution) puis aggravation progressive des troubles neurologiques pendant au moins 6 mois

   Cette phase peut être émaillée de poussées surajoutées (*forme progressive rémittente*)

3. **Forme progressive primaire**, 15% des cas, surtout après 40 ans, forme essentiellement médullaire, pas de prédominance féminine et de mauvais pronostic

4. **Forme progressive avec poussées,** 5 % des cas

TRAITEMENTS

- Absence de tr étiologique

A/ **Traitement des poussées**

- La méthylprednisolone (Solu-medrol) par voie IV, 1gr/j en 3 heures, pendant 3-5 j, réduit la durée et l'intensité des poussées

B/ **Traitement symptomatique**

1. Antispastique : Bacloféne (Lioresal), Diazepam (Valium), Dandroléne (Dantrium)

2. Traitement des troubles urinaires :

- Prévention des infections urinaires : diurèse et acidification des urines
- Bilan urodynamique : vessie instable + mictions impérieuses→ anticholinergiques

  dyssynergie vésico-sphinctérienne + dysurie→ α-bloquants

3. Traitement du tremblement : β-bloquants non cardiosélectifs : propanolol (Avlocardyl)

4. Traitement antidépresseur : les tricycliques :amitriptylline (Laroxyl)

5. Traitement douleurs paroxystique ou crises toniques : CBZ (Tegretol) en 1er intention : adjonction du gabapentine (Neurotin) ; prégabaline (Lyrica)

6. Traitement de la fatigue : Amantadine (Bromocryptine)

7. Kinésithérapie : lutter contre la spasticité, les rétractions et les mauvaises postures

8. Prise en charge psychologique

C/ **Traitements de fond**, son but

- réduire la fréquence des poussées,
- la formation de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale
- retarder l'apparition de la phase progressive de la maladie

- Ces traitements sont représentés par les immunomodulateurs et immunosuppresseurs

Les immunomodulateurs :

- agissent sur la phase inflammatoire et sont efficaces sur les formes rémittentes
  Ils permettent de diminuer de 30% en moyenne la fréquence des poussées et semblent aussi réduire le handicap à moyen terme

1. *interféron-béta* (Avonex, Rebif, Betaféron) agissent en s'opposant aux effets toxiques de cytokines pro-inflammatoires et en activant les lymphocytes suppresseurs

2. *acétate de glatiramére*, Copolymére (Copaxone) agit en stimulant la fabrication de cellules capables de maîtriser une réaction immunitaire inadaptée (suppressor cells)

Les Immunosuppresseurs

- sont réservés aux formes échappant aux immunomodulateurs ou les formes sévères de SEP

- *Azathioprine* (Imurel) pour les formes sévères à poussées

- *Cyclophosphamide* (Endoxan) pour les formes secondairement progressives

- *Mitoxantrone* (Novantrone, Elsep) pour les formes rémittentes actives sévères et les formes secondairement progressives, il limite l'action des lymphocytes

- *Natalizumab* (Tysabri), est anticorps monoclonal.
  Ces derniers sont dirigés contre une protéine de la surface des globules blancs, ce qui les empêche de s'attacher à la paroi des vaisseaux. Cela entraîne une diminution du passage de ces cellules dans le cerveau, et donc beaucoup moins de foyers d'inflammation
  La complication majeure reste la leucoencéphalopathie (LEMP)

- *Fingolimod* (Gilenya) est un antagoniste fonctionnel des récepteurs S1P1 (sphingosine 1-phosphate de type 1) présents à la surface des lymphocytes, provoquant leur rétention dans les ganglions lymphatiques
  Cette redistribution permet de diminuer l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans SNC
  prise est orale : gélule de 0,5 mg 1 fois par jour
  Parmi les effets indésirables graves qui peuvent lui être associés figurent notamment des troubles cardiaques